

**PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS
DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR**



Universidad del Rosario
División de postgrados
Programa de Especialización en Cirugía General
Bogotá, Noviembre de 2018

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLOGICAS DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR

Román Alberto Guerrero Preciado M.D.

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Cirugía General

Dra. Kelly Johana Medina Pérez

Médico Universidad Libre

Estudiante especialización de Cirugía General Universidad del Rosario

Asesor temático

Dr. Elver Camacho

Especialista en Cirugía General y Cirugía Vasculor Periférico

Unidad de servicios en Salud USS Kennedy

Jefe de Departamento de Cirugía

Asesor metodológico

Dra. Mariana Villaveces

Especialista Epidemiología y Gerencia Calidad en Salud

Universidad del Rosario

División de postgrados

Especialización en Cirugía General

Unidad de servicios en Salud USS Kennedy

Bogotá, Noviembre de 2018

Autores

Dr. Román Alberto Guerrero Preciado

Médico Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia
Estudiante especialización de Cirugía General Universidad del Rosario
email: guerrerop8118@gmail.com

Dra. Kelly Johana Medina Pérez

Médico Universidad Libre
Estudiante especialización de Cirugía General Universidad del Rosario
email: kmedina0221@hotmail.com

Dr. Elver Camacho

Especialista en Cirugía General y Cirugía Vascular Periférico
Unidad de servicios en Salud USS Kennedy
Asesor Temático
email: elvercx1@gmail.com

Dra. Mariana Villaveces

Epidemióloga – Gerente de la Calidad en Salud
Asesor Metodológico
email: mariana.villaveces@gmail.com

Instituciones participantes

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora de Rosario
Unidad de servicios en Salud USS Kennedy

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

*Al ser supremo,
a mi madre por su apoyo, paciencia y amor incondicional,
a todos mis seres amados y a mis abuelos donde se encuentren.*

Román Alberto Guerrero

*A Dios todo poderoso, amigo incondicional.
A mis padres quienes son mi motor y apoyo,
A mi esposo y familiares que siempre me han acompañado.*

Kelly Johana Medina

Agradecimientos

Agradecemos en este trabajo a las personas que nos acompañaron en su elaboración, fueron valiosas sus opiniones, sugerencias, correcciones y críticas; permitieron que esta idea hoy sea una realidad.

Agradecemos al Doctor Elver Camacho por la dirección de este trabajo, a la Doctora Mariana Villaveces por su rigurosidad y constancia repercutiendo en que este trabajo llegara a feliz término.

Al comité de Ética e Investigación de la Unidad de servicios en Salud USS Kennedy, quienes aprobaron la elaboración de esta investigación.

A la dirección de posgrados de la Universidad del Rosario y Doctora Martha Ciro, por la oportunidad para realizar este proyecto.

A nuestras familias, compañeros y amigos gracias por el apoyo en diferentes momentos, mostrando la incondicionalidad y el amor hacia nosotros.

Finalmente agradecemos al grupo de patología de la Unidad de servicios en Salud USS Kennedy en cabeza de la Doctora Luddy Martin, por su valiosa colaboración y disponibilidad.

Tabla de Contenido

	pág.
1. Introducción	13
2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	14
3. Justificación	16
4. Marco teórico	17
4.1 Generalidades	17
4.2 Epidemiología	17
4.3 Factores genéticos y moleculares	18
4.4 Factores ambientales y ocupacionales	19
4.5 Presentación Clínica	22
4.6 Estadificación	22
4.7 Diagnóstico	23
4.8 Estado del arte	24
5. Objetivos	30
5.1 Objetivo General	30
5.2 Objetivos específicos	30
6. Metodología	31
6.1 Tipo de estudio	31
6.2 Población y muestreo	31
6.3 Criterios de selección	31
6.4 Fuente de información y recolección de datos	32
6.5 Tabla de variables	32
6.6 Control de sesgos y errores	34
6.7 Plan de análisis estadístico	34
6.8 Plan de difusión de los datos	35
7. Consideraciones éticas	36
8. Aspectos administrativos	37
8.1 Cronograma	37

8.2	Organigrama	39
9.	Resultados	40
10.	Discusión	45
11.	Conclusiones y recomendaciones	48
12.	Bibliografía	50

Lista de tablas

	pág.
Tabla 1 Resumen con las principales alteraciones genéticas publicadas en lesiones pre neoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar	20
Tabla 2 Definiciones para TNM según NCCN 2018	23
Tabla 3 Estadíos de la enfermedad según NCCN 2018	24
Tabla 4 Matriz de variables	32
Tabla 5 Relación de casos por cantidad de colecistectomía por año	40
Tabla 6 Características iniciales de los pacientes (n=18)	41
Tabla 7 Características clínicas postoperatorias	42
Tabla 8 Estadíaaje	43

Lista de figuras

	pág.
Figura 1 Progresión morfológica y alteraciones genético moleculares de la secuencia Metaplasia-Displasia-Carcinoma en vesícula biliar	18
Figura 2 Progresión morfológica y alteraciones genético moleculares de la secuencia Adenoma-Carcinoma en vesícula biliar.	19
Figura 3 Relación de subtipos histológicos en la población en estudio (n=18)	41
Figura 4. <i>Relación del estadiaje según TNM en la población en estudio (n=18)</i>	43

Lista de siglas

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CAVB	Adenocarcinoma de vesícula biliar
CV	Cáncer de vesícula
HOK	Unidad de servicios en Salud USS Kennedy
INC	Instituto Nacional de Cancerología
INS	Instituto Nacional de Salud
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
TNM	Tumor Nódulos Metástasis
USS	Unidad de servicios en salud

Introducción: El cáncer de vesícula es una entidad con muy baja prevalencia a nivel mundial, hasta menos de 1%, hasta la fecha no se conocen series que describan las características anatomopatológicas en el país sobre esta enfermedad. Se pretendió hacer una descripción de una serie de pacientes en trece años consecutivos.

Metodología: Estudio transversal en el cual se incluyeron todas las colecistectomías realizadas en la Unidad de servicios en Salud Kennedy entre 2006 y 2018; se calculó la prevalencia de cáncer de vesícula y se describen los hallazgos anatomopatológicos de los mismos. Se presenta el análisis en términos descriptivos.

Resultados: Se incluyeron 18 casos de cáncer de vesícula en la institución, con una prevalencia de 0.33%. La edad media fue 60 DE 10 años, fue más frecuente en el género femenino con 14/18 casos (77.7%), con una relación de 3.5 mujeres por hombre. La mayoría de pacientes se identificaron en un estadio de IIb (n=8) y/o IIIa (n=7) .No hubo concordancia entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico definitivo ya que a ningún paciente se le sospechó antes de los hallazgos patológicos.

Discusión: El cáncer de vesícula es una entidad poco sospechada, con una prevalencia muy baja y sin características patognomónicas para su detección antes de ser llevados a cirugía. Se requiere tener presente la existencia de la misma y así no pasar por alto como posible diagnóstico en los pacientes que valoramos a diario.

Palabras clave: estadio del cáncer, histopatología, cáncer de vesícula, colecistectomía

Background: The gallbladder cancer is an entity with very low prevalence worldwide, up to less than 1%, to date there are no known series describing the anatomopathological characteristics about this disease in our country.

It was intended to describe a series of patients in thirteen consecutive years.

Methods: A cross-sectional study was performed in which all cholecystectomies performed at the Kennedy Health Services Unit between 2006 and 2018 were included; the prevalence of gallbladder cancer was calculated and the anatomopathological findings are described. The analysis is presented in descriptive terms.

Results: 18 cases of gallbladder cancer were identified in the institution, with a prevalence of 0.33%. The mean age of the patients was 60 SD 10 years old, it was more frequent in the female gender with 14/18 cases (77.7%) with a women: men ratio of 3.5:1; most of them were identified in a IIb (n=8) or IIa (n=7) stadiage. There was no concordance between the presumptive diagnosis and the definitive diagnosis since no patient was suspected before the pathological findings.

Conclusions Gallbladder cancer is a little suspected entity, with a very low prevalence and no pathognomonic characteristics for its detection before being taken to surgery.

Keywords: Cancer staging; cholecystectomy; histopathology, gallbladder cancer

1. Introducción

En muchas ocasiones, en el ámbito clínico, hablar de cancer, es hablar de muerte, desafortunadamente ni siquiera los conflictos armados en la actualidad mundial, generan anualmente más muertes que las patologías oncológicas, es así que en el año 2012, año con mejor precisión de cifras al respecto, a nivel mundial, se identificaron 14,1 millones nuevos casos de cáncer aproximadamente, al mismo tiempo 8,2 millones muertes por cáncer y se estima que en el 2025 habrán aproximadamente 19,3 millones nuevos casos de cáncer, cifra no despreciable.(1)

A su vez, para los países de medianos y bajos ingresos, para ese mismo año, correspondió al 57% del total global casos nuevos de cáncer, es decir unos 8 millones, y para el caso de defunciones representó aproximadamente 5.3 millones por cáncer, equivalente al 65% del total global, destacando así que los países más pobres fueron los que aportaron más casos a la estadística.(1,2)

En orden de importancia, las patologías oncológicas presentan una altísima prevalencia de este fenómeno, en sus diferentes subtipos y presentaciones; la prevención, diagnóstico y manejo de las mismas, hacen que la prevención primaria se convierta en un eslabón principal y tema fundamental de la salud pública de toda sociedad moderna; es así que al considerar al cáncer junto con la diabetes y las enfermedades del corazón según la OMS, representan una mortalidad de aproximadamente del 65% del total de muertes mundiales.(3)

Es por esta razón que el sistema de salud general debe generar políticas claras y funcionales, en todos sus estamentos, a fin de reglamentar, planear e instaurar programas resolutivos a la problemática generada por el cáncer. (4,5)

2. Planteamiento de problema

El cáncer de vesícula (CV) representa del tracto biliar, la neoplasia maligna más común, con porcentaje de 80 – 95 % de los casos identificados.(6) Esta patología debuta con un cuadro clínico con una sintomatología silente y no específica; por ser una enfermedad agresiva y comúnmente al ser diagnosticada tiene mal pronóstico, por lo avanzado de la misma, además que es un tipo de cáncer del tubo digestivo no muy común.(7)

Según cifras a nivel mundial, el cáncer de vesícula, en el año 2012, aproximadamente se presentaron 178,000 nuevos casos y 143,000 muertes anuales, de las cuales el Centro y Sur América aportó 15,000 nuevos casos y 13,000 muertes, deduciendo que del total mundial de nuevos casos y muertes por CV, correspondieron al 1.5 % y 1.7 % respectivamente. (8)

Habitualmente, el hallazgo de CV en la mayoría de los casos, es un hallazgo incidental, debido a que en cuanto a la clínica, paraclínicos e imágenes se comporta como una patología biliar benigna, mayormente como un cuadro de coledoclitiasis, siendo la colecistectomía laparoscópica o abierta, (según la preferencia del cirujano), el manejo inicial, y en el momento que se realiza el estudio anatómico patológico del espécimen quirúrgico resecado es donde se verifica e identifica el diagnóstico de CV determinando allí la variedad histopatológica. (9,10)

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de salud, en Bogotá, son los principales autores de toda la casuística correspondiente al CV desde que se tienen registros de la misma; (4,5) no obstante también en otras regiones, como por ejemplo en el Hospital Universitario del Caribe de la ciudad de Cartagena, en el Hospital Tobón Uribe de la ciudad de Medellín y en la Fundación Hospital San José de la ciudad de Buga, cuentan con estudios referentes al CV.(11–13)

Otros estudios para la caracterización clínica y patológica del CV, en nuestra ciudad, fueron llevadas a cabo el siglo pasado, en tres diferentes instituciones, el más antiguo corresponde al periodo analizado entre 1968 a 1979 en el Hospital San Juan de Dios de la Universidad Nacional, también en el Hospital Militar Central en el periodo del 1980 al 1981 y en el periodo de 1981 a 1989 en la Clínica Palermo. (14–16).

Prevalencia y características anatomopatológicas de
pacientes con cáncer de vesícula biliar

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia y características anatomopatológicas de pacientes con cáncer de vesícula biliar en de la Unidad de servicios en Salud USS Kennedy en un periodo de 13 años?

3. Justificación

El manejo quirúrgico de la patología biliar benigna es una de las intervenciones quirúrgicas más habituales en salas de cirugía de cualquier hospital, siendo la colecistectomía junto con la apendicetomía, los dos procedimientos que más se realizan por día. La patología biliar benigna, en especial la colelitiasis y colecistitis, aportan en una gran número de diagnósticos presuntivos, que con base en los hallazgos clínicos, la presencia de alteración de la función hepática o no y los hallazgos imagenológicos, establecen el riesgo para la coledocolitiasis en bajo, medio o alto; es así que después de clasificar al paciente, y posterior a realización de algún manejo adicional, todos los pacientes en la mayoría de casos, terminarán con la realización de una colecistectomía ya sea laparoscópica o abierta según disponibilidad de equipos y preferencia del cirujano tratante. (6)

Con el presente estudio se pretendió analizar los casos confirmados para CV, recogidos en una muestra de trece años en la Unidad de Servicios en Salud USS Kennedy, determinando así la importancia de que, aun siendo una patología poco frecuente, existen datos representativos importantes para mejorar la identificación oportuna, y las respectivas políticas de diagnóstico temprano, manejo y prevención, con el fin de determinar así un adecuado direccionamiento a todo en el departamento quirúrgico de Unidad de servicios en Salud USS Kennedy para propender una adecuada atención del paciente con diagnóstico de CV.

4. Marco teórico

4.1 Generalidades

El cáncer de vesícula constituye en el árbol biliar, la patología más frecuente presentada por encima del hepatocarcinoma y del colangiocarcinoma extra hepático, con un 85-90 % (6,17,18) independientemente que constituyan en conjunto menos del 1% de las neoplasias intestinales.

Dado que su presentación es poco sintomática casi silente, tiene una alta mortalidad ya que primero su identificación se hace en el mayor de los casos de forma inadvertida posterior a la conclusión anatómo patológica de la pieza quirúrgica y en el momento de su diagnóstico cursa en etapas avanzadas con una alta mortalidad asociada. (6,17)

En el género femenino y edades avanzadas se identifican normalmente los casos positivos para el CV, además que se identifica probablemente previamente colelitiasis-colecistitis, razón por la cual se toma como conducta normalmente la colecistectomía estándar.(18)

4.2 Epidemiología

Se ha identificado de manera especial importante asociación de los casos positivos para el CV con el género femenino en comparación al masculino en una relación 3:1, la edad de mayor presentación esta entre la sexta y la séptima década de la vida, y cuadros de inflamación crónica vesicular o muy comúnmente la colelitiasis.(19–21)

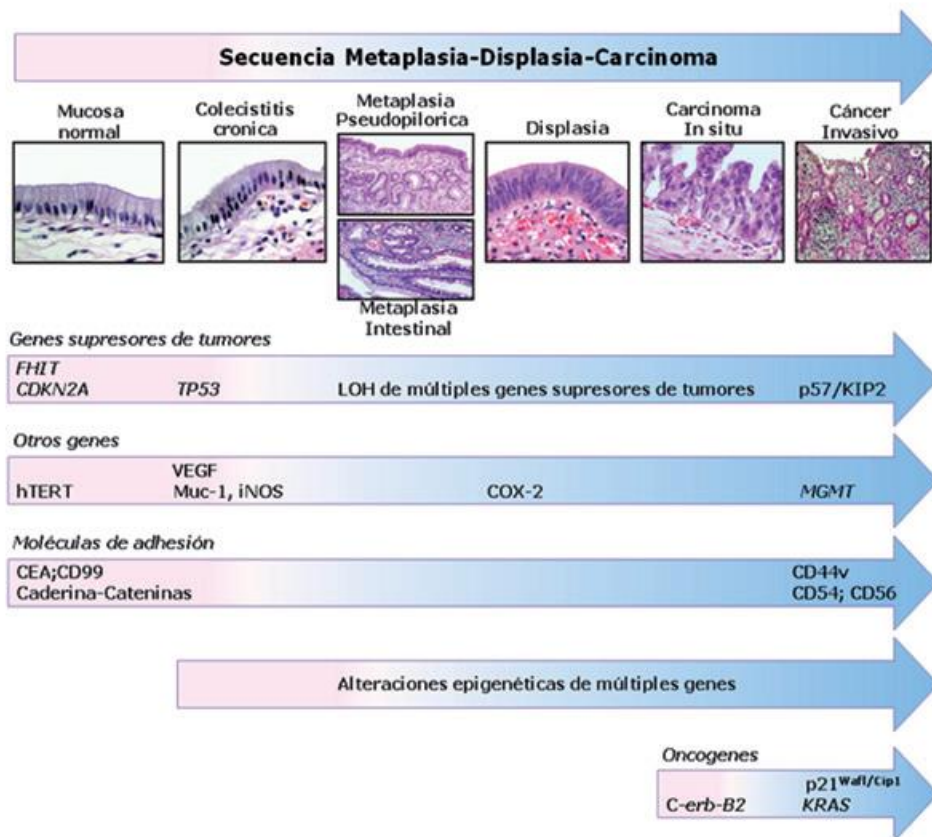
Hay algunos factores geográficos y étnicos que se relacionan con la presencia del CV determinados por la alta incidencia, es el caso del área andina en Suramérica, algunos territorios de nativos en Norteamérica, así como también es conocida en Europa, en naciones como la República Checa, Eslovaquia y Polonia, y en algunos lugares del sur de Asia y la India. Los grupos indígenas chilenos mapuches, chilenos hispánicos y algunos grupos en Bolivia presentan la más alta incidencia de mortalidad en Suramérica y mundial con una tasa de 3,5 – 15,5 por cada 100.000 habitantes; en Colombia, Ecuador, Perú y Brasil, el índice de mortalidad es intermedia con 3,7- 9,1 por cada 100.000 habitantes; mientras tanto hay una baja incidencia en Norteamérica, exceptuando algunos territorios de nativos norteamericanos

del estado de Nuevo México con una tasa de 11,3 por 100.000 habitantes y algunos grupos de norteamericanos con ascendencia mexicana. (22,23)

4.3 Factores genéticos y moleculares

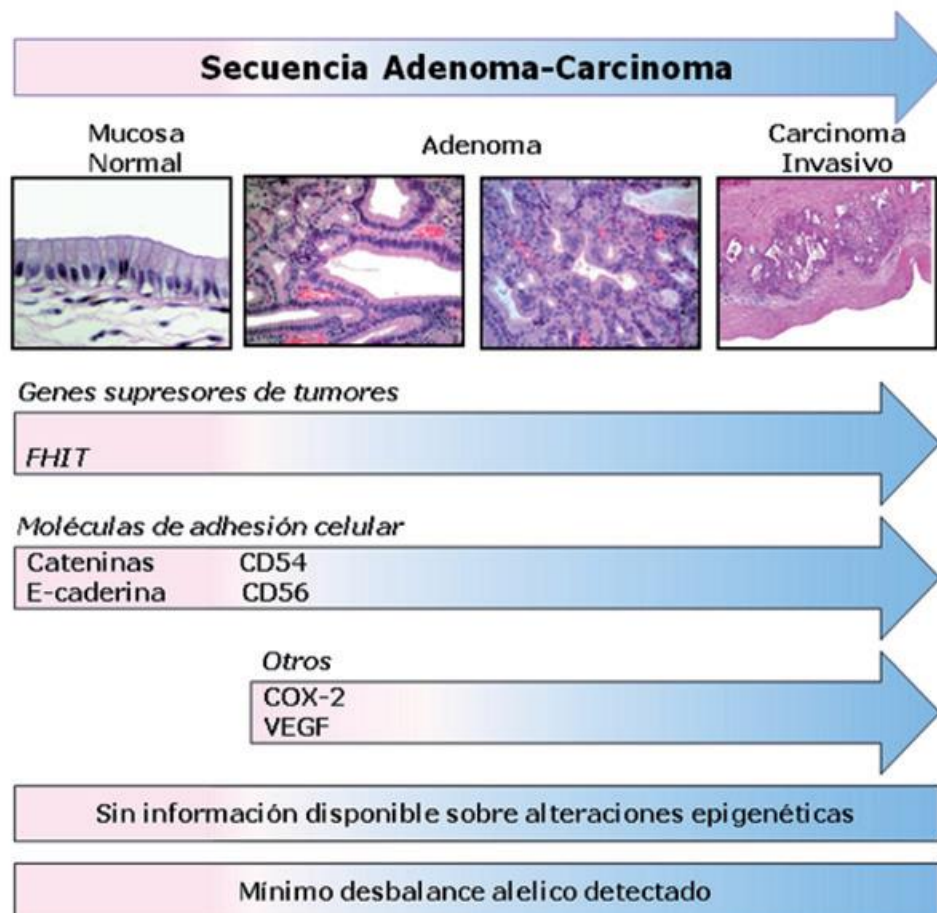
También se asocian factores genéticos y moleculares, los cuales desde hace un tiempo se vienen investigando para poder definir el evento molecular y su correspondencia histopatológica que altera el epitelio normal de la pared vesicular, es así que se propone que la metilación de las áreas promotoras de genes, la pérdida de la heterocigotidad, o la activación de oncogenes resultan en la alteración histogenética propia de la mucosa vesicular sana. (25,26)

Figura 1. Progresión morfológica y alteraciones genético moleculares de la secuencia Metaplasia-Displasia-Carcinoma en vesícula biliar.



Fuente: CASTILLO A y cols. "Alteraciones genéticas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar". *Revista médica de Chile*, 2010, 138(5), 595-604. (24)

Figura 2. Progresión morfológica y alteraciones genético moleculares de la secuencia Adenoma-Carcinoma en vesícula biliar.



Fuente: CASTILLO A y cols. "Alteraciones genéticas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar". *Revista médica de Chile*, 2010, 138(5), 595-604. (24)

4.4 Factores Ambientales y Ocupacionales

Aún no es clara la relación directa entre factores ocupacionales y ambientales con el desarrollo del carcinoma vesicular, pero existe evidencia donde los trabajadores expuestos a radón o la exposición a metales pesados tales como zinc, plomo, arsénico o cromo podrían ser un factor de riesgo para dicha patología. (25)

Dentro de los factores de riesgo conocidos en la literatura, está la vesícula en porcelana, descrita así por la infiltración de depósitos de cristales de calcio en su pared que la hacen externamente tener un tono blanquecino, esta entidad no se considera un criterio fuerte de

relación directa con el cáncer de vesícula dado que las últimas series relaciona un riesgo del 6% o menos, pero si se ha considerado su vigilancia y probable resección en el momento de la identificación a criterio del cirujano.(26–28)

Tabla 1. Resumen con las principales alteraciones genéticas publicadas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesicular biliar

	Epiteli o normal	Colecistiti s crónica	Metaplasi a	Displasi a	Carcinom a in situ	Carcinoma invasivo	Referencia s
Oncogenes							
KRAS mutación codón 12	6,7%	15%-58%				20% -50% 50–80% (APBDJ)	
p21Waf1/Cip1.(IH Q)						28%	
c-erb-B2 (IHQ)(FISH)					10%	46,5%- 70%	
Genes supresores de tumores							
CDKN2A (p16) Mutación exón 1- 2(PCR) (IHQ)	90- 50%			50%		24,5%- 70% 50- 10%	
TP53 mutación exónes 5-8(PCR) p53 (IHQ) p57Kip2 (IHQ)		16,7%		25%	35%- 47,4%	31%-70% 61,2%- 92%	
FHIT (IHQ) LOH (PCR)	9%			50%	45%-58% 3p;8p 18q,22q	55%-79% 3p,8p,9p,9 q 17p,18q,22 q	
Moléculas de adhesión							
a Catenina (IHQ)	80%		88%- 77,8%	26,70%		16%	
b Catenina (IHQ)	90%		88,90%	40%		41,30%	
y Catenina (IHQ)	95%		77,80%	66,70%		43,50%	

Prevalencia y características anatomopatológicas de pacientes con cáncer de vesícula biliar

E Caderina (IHQ)	90%	100%	80%	70%-	89,1%
CD44v6 (IHQ)				39,1%-	76%
CEA (IHQ)	3%	11,10%	33,30%	70,50%	
CD54 (HQ)					
CD56 (HQ)					
CD99 (IHQ)	95%	87,50%		67,40%	
Inestabilidad microsatelital					
M51		33%(+)	83%(+)		10%
Otros genes					
COX-2 (IHQ)			45%	87,50%	
VEGF (IHQ)	16,70%			42,10%	75%-
					76,7%
iNOS (IHQ)	100%			70,80%	
hTERT (IHQ)	3%	4%	25%	82%	66%-93%
Muc1 (IHQ)	4,40%			78%	89%
MGMT(IHQ)					59%

Fuente: CASTILLO A y cols. "Alteraciones genéticas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar". *Revista médica de Chile*, 2010, 138(5), 595-604. (24). Traducido por el autor.

Como hallazgo incidental en estudios imagenológicos de la vesícula biliar por medio de ultrasonografía abdominal, se identifica que el 5% presenta pólipos vesiculares; (29) estos se clasifican en pólipos malignos, pseudotumores o pólipos adenomatosos, si estos cumplen las siguientes características tales como, pólipos con diámetro mayores de 6-10 milímetros, sésiles, en sujetos mayores de 50 años, únicos, se asocian considerablemente a alto riesgo para el CV, en la población mundial adulta la prevalencia de malignidad varía entre el 0% y el 27%, por tal motivo su identificación amerita su respectiva resección quirúrgica . (30,31)

En regiones del sudeste asiático especialmente, en países como China y la India y algunas regiones de Centro y Suramérica, además de Oceanía y África, la infección crónica por la entero bacteria *Salmonella typhi* (*S. typhi*), se ha considerado como un factor importante dominante para la identificación asociada del CV y este bacilo gram negativo, mecanismos pro inflamatorios crónicos en la mucosa vesicular pueden desencadenar un alto poder

mutagénico con la respectiva predisposición al carcinoma, es así que niveles séricos de anticuerpos del mismo han determinado la relación directamente proporcional. (32,33)

Por otro lado, algunos estudios realizados en países orientales como China y Japón, han demostrado una importante relación entre CV y el reflujo pancreatocobiliar secundario a una anomalía anatómica en el conducto de la unión pancreático biliar asociando dilatación entre 15 y 20 mm de este mismo, presentando niveles de amilasa elevados y pancreatitis secundaria a repetición generando daño progresivo mediado alteración genética y alteración epitelial. (34,35)

4.5 Presentación clínica

En la mayoría de casos cursa de forma silente e inespecífica , y cuando es identificada ya se encuentra en estados avanzados, no es fácil su diagnóstico (13), normalmente cursa con sintomatología compatible con enfermedad biliar tipo colelitiasis o colecistitis crónica, puede asociarse a epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho 54-83% , pérdida considerable de peso 10-39% , emesis o náuseas 15-43% , anorexia 4-41%, masa palpable 3-8% e ictericia en los casos más avanzados que comprometen al ligamento hepatoduodenal o enfermedad metastásica; la enfermedad puede ser diagnosticada en tres momentos, la más común es en el momento posterior a la realización de cirugía por probable patología benigna, y el CV es identificado incidentalmente, con el resultado del informe anatomo patológico en la cita control, 2. Intraoperatoriamente se identifican los hallazgos macroscópicos compatibles con CV en paciente sin sospecha previa y que es llevado por patología benigna y se confirma con biopsia por congelación y 3. Cuando previamente se tiene conocimiento de patología neoplásica de la vesícula. (37, 38).

4.6 Estadificación

En la actualidad se considera para clasificar según los hallazgos histopatológicos dos sistemas para el estadiaje de carcinoma de vesícula, estos son la clasificación de Nevin y el propuesto por el NCCN y su TNM de la AJCC , la primera considera cinco estadios así: Nevin I : el tumor invade la mucosa, Nevine II: tumor invade la mucosa y la muscularis, Nevin III: tumor invade la mucosa más la muscularis más subserosa, Nevin IV: tumor invade las tres capas de la vesícula y además hay compromiso del ganglio cístico, Nevin V: el tumor

compromete placa hepatocística o metástasis; la segunda y más aceptada a nivel mundial se expone en las tablas 2 y 3.(40)

4.7 Diagnóstico

El cuadro clínico de un paciente que cursa con CV es muy inespecífico, puede confundirse con un cólico biliar, y comúnmente se presentan al servicio de urgencias por dolor abdominal tipo cólico localizado en hipocondrio derecho, algunas veces ictericia, alteración de perfil hepático (Aumento de bilirrubinas a expensas de la directa, aumento de transaminasas y/o aumento de fosfatasa alcalina).

Los hallazgos de las exploraciones radiológicas difícilmente permiten diferenciar las patologías benigna y maligna de la vesícula biliar, salvo en estadíos avanzados. Por este motivo, el diagnóstico acostumbra a establecerse en el momento de estudiar la pieza de resección quirúrgica. Sin embargo, se ha visto que al revisar de forma retrospectiva la ecografía, que es el método de elección para el estudio de las litiasis vesiculares, a menudo se puede identificar algún signo altamente sugestivo de neoplasia como son: engrosamiento de la pared o calcificación, masa que protruye a la luz, pérdida de interfase entre la vesícula y el hígado o infiltración hepática. La ultrasonografía endoscópica (USE) presenta una alta sensibilidad para la detección de estos tumores y además permite realizar el estudio de extensión loco regional y puede ser capaz de predecir la histología y obtener material citológico. La resonancia magnética (RM) y la colangiografía por resonancia magnética (CRM) permiten diferenciar los tumores benignos y malignos siendo la RM especialmente útil para establecer el grado de invasión a nivel del ligamento hepatoduodenal, del marco portal y para el estudio ganglionar. La tomografía computarizada (TC) permite llegar al diagnóstico y es especialmente necesaria; la TC abdominal en el que se observa una neoformación de la vesicular biliar (VB) que infiltra el hígado adyacente.

Tabla 2. *Definiciones para TNM según NCCN 2018*

T	Tumor Primario
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	El tumor invade la lámina propia o la capa muscular (muscularis).

T1a	El tumor invade lámina propia.
T1b	El tumor invade la muscularis.
T2	El tumor invadió el tejido conectivo perimuscular sobre el lado peritoneal, sin envolver la serosa (peritoneo visceral) o invade el tejido conectivo perimuscular sobre el lado hepático sin extensión al interior del hígado.
T2a	El tumor invadió el tejido conectivo perimuscular sobre el lado peritoneal, sin envolver la serosa (peritoneo visceral)
T2b	El tumor invadió el tejido conectivo perimuscular sobre el lado hepático, sin envolver la serosa (peritoneo visceral)
T3	El tumor creció a través de la serosa (la capa más externa de la vesícula biliar) y/o creció desde la vesícula biliar directamente al hígado y/o a una estructura cercana, tal como el estómago, el duodeno (la primera parte del intestino delgado), el colon, el páncreas, o las vías biliares fuera del hígado.
T4	El tumor creció hacia uno de los vasos sanguíneos principales que conducen al hígado (la vena porta o la arteria hepática) o ha crecido hacia dos o más órganos fuera del hígado
N	Nódulos Linfáticos Regionales
Nx	Nódulos Linfáticos Regionales no pueden ser evaluados
N0	Nódulos Linfáticos Regionales sin metástasis
N1	Metástasis de uno a tres nódulos Linfáticos Regionales
N2	Metástasis de cuatro o más nódulos Linfáticos Regionales
M	Metástasis Distantes
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis

Fuente: (18) Guidelines. N. NCCN guidelines. hepatobiliary cancers.

Tabla 3. *Estadios de la Enfermedad según NCCN 2018*

<i>Estadio 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Estadio I</i>	T1	N0	M0
<i>Estadio IIA</i>	T2a	N0	M0
<i>Estadio IIB</i>	T2b	N0	M0
<i>Estadio IIIA</i>	T3	N0	M0
<i>Estadio IIIB</i>	T1-3	N1	M0

<i>Estadio IVA</i>	T4	N0-1	M0
<i>Estadio IVB</i>	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: (18) Guidelines. N. NCCN guidelines. hepatobiliary cancers.

4.8 Estado del Arte

El cuadro clínico del cólico biliar o la colecistitis crónica enmascaran, la pobre sintomatología derivada de los pacientes que cursan con CV, es por esto que su inespecífica presentación, además de su rápida progresión y propagación la convierten en letal.(13). Dado su inespecificidad, la identificación clínica y hallazgos imagenológicos pueden dar sospecha importante del CV, tales hallazgos pueden corresponder a dolor en hipocondrio derecho, presencia de ictericia significativa asociada a obstrucción biliar o identificación de masa a nivel vesicular; la ictericia se asocia con enfermedad avanzada, peor pronóstico (96%), más baja supervivencia (6 meses) y menor resecabilidad que los casos de CV sin ictericia.(36)

A los pacientes con sospecha o presencia de masa vesicular se debe evaluar de forma completa toda la función hepática; además para evaluar el compromiso no solo de la enfermedad a nivel de la pared vesicular, se debe evaluar de forma rigurosa su asociación local y a distancia, ya sea a órganos vecinos, compromiso linfático local o presencia de enfermedad metastásica con la realización completa de tomografía axial computada contrastada de tórax, abdomen y pelvis. (37). En cuanto al PET Scan y su utilización en casos de CV, no está claramente definido como examen de protocolo, aunque si se ha demostrado que identifica ganglios linfáticos regionales comprometidos y metástasis distantes insospechadas antes no identificadas por tomografía axial computarizada contrastada (38).

En los pacientes en quien se sospecha o se determina la existencia de CV, se debe incluir dentro de los exámenes de diagnóstico, la realización de marcadores tumorales, tales como el CA-19-9 y el Antígeno Carcinoembrionario (ACE), aunque pueden estar elevados como ya es bien conocido en otras patologías diferentes al CV, la especificidad del 92.7 y 79.2 respectivamente y con una sensibilidad del 50% y 79.4% respectivamente, respaldan su importancia y tendrán que incluirse para el diagnóstico (39).

El manejo quirúrgico para el CV incluye diferentes procedimientos de resección como es la realización de colecistectomía convencional más la resección de la placa hepatocística de aproximadamente dos centímetros en el lecho vesicular, también la realización de segmentectomías a nivel de los segmentos IVb y V, la realización de hepatectomías derechas convencionales o la realización de triseccionectomías derechas, se complementa con la realización de procedimientos extendidos de linfadenectomías regionales de la porta *hepatis*, peri duodenales y pancreáticas según el caso. (40)

El manejo correcto quirúrgico en los pacientes con CV incide sustancialmente de forma positiva, ya que en un 21% a 69%, mejora la supervivencia global a 5 años (41).

Aproximadamente entre un 1-2% de los pacientes llevados a realización de colecistectomía convencional ya sea laparoscópica o abierta por enfermedad biliar benigna, resultan positivos para de CV, y es en este momento donde la observación directa del espécimen quirúrgico extraído debe ser evaluada en todos los casos para tratar de evidenciar algún rasgo macroscópico determinante que se salga de lo usual para determinar si se hace una colecistectomía convencional o se trata de una vez con un procedimiento de resección radical complementado previamente con una biopsia por congelación intraoperatoria para demostrar y evaluar la profundidad en la pared vesicular comprometida por carcinoma (42).

Un concepto que se incluye en el último reporte de la octava edición del AJCC y el NCCN (18), describe e incluye en los estadíos el T2a y T2b, uno que se refiere a los tumores localizados en el lado peritoneal y los otros localizados del lado hepático, ya que estudios realizados en 2015 demostraron que tiene peor pronóstico los tumores localizados en el lado hepático.

El pronóstico del CV se ve manifestado en el análisis y posterior estadiaje, ya que este permitirá de manera objetiva determinar la supervivencia asociada; como comúnmente se diagnostica el CV de forma incidental 47%, en muchas ocasiones se identifica alguna enfermedad residual (74%) durante procedimientos de re-exploración posterior al manejo convencional inicial y donde es identificada esta enfermedad residual, el pronóstico es peor y mucho más baja la supervivencia.(43)

La supervivencia dada por los estadios del CV en etapas avanzadas, desafortunadamente son muy desalentadoras, la supervivencia a 5 años en el estadio IV es solo del 1%, 5% en el

estadio III, esta mejora un poco en el estadio II con un 15%, el estadio I con un 39% y la mejor la representa el estadio O con un 60%.(44)

Para el cirujano es determinante la sospecha clínica del CV, idealmente preoperatoria, pero como ya se ha mencionado dado su cuadro clínico tan inespecífico que puede enmascarar patología biliar obstructiva no maligna y dada su progresión silenciosa, solo el 30 % de los pacientes son diagnosticados previamente al manejo quirúrgico, siendo en el 70 % o más los casos en los que se desconoce diagnóstico oncológico y mucho menos su estadio.(45)

El único tratamiento curativo en pacientes con CV, hasta ahora sigue siendo la resección completa del espécimen vesicular asociado a márgenes de resección negativos. La mejor opción consiste en la colecistectomía con resección hepática limitada (segmentos IVB y V) más linfadenectomía portal para abarcar el tumor con márgenes negativos, en la linfadenectomía no se realiza resección rutinaria del conducto biliar (46).

En pacientes con tumores T1a, la realización de colecistectomía simple es el tratamiento adecuado, alcanzando tasas de supervivencia que se aproximan al 100%, en pacientes con estadios T2 o más avanzados, la realización de colecistectomía asociada a linfadenectomía y resección hepática evidencia una mejor supervivencia. Hay controversia en los pacientes con tumor T1b en si hay beneficio en la resección radical sobre la colecistectomía simple ya que existe cierto riesgo de encontrar enfermedad ganglionar residual o enfermedad hepática. (47)

La realización de hepatectomía mayor y la escisión del conducto biliar común aumentan la morbilidad peri operatoria general en un 53% aproximadamente y no se asociaron con la supervivencia a largo plazo. (48)

Teniendo en cuenta estos datos, las guías recomiendan que se realicen resecciones hepáticas extendidas (más allá de los segmentos IV B y V) solo cuando sea necesario para obtener márgenes negativos (resección R0) en situaciones clínicas bien seleccionadas. La escisión del conducto biliar solo se debe realizar en presencia de enfermedad ganglionar adherente y /o enfermedad localmente avanzada (51).

La realización de una resección radical posterior a un procedimiento inicial no curativo no se relaciona con disminución en la supervivencia comparada con la resección inmediata. En los pacientes con diagnóstico de CV el procedimiento quirúrgico debe ser realizado por un

cirujano experto para que este realice una resección definitiva del tumor. En el caso de no tener la disponibilidad del personal capacitado se debe referir al paciente a un centro de referencia que esté disponible. Se recomienda además que el procedimiento quirúrgico no debe realizarse cuando no se cuente con los estudios diagnósticos completos para evaluar la extensión y resecabilidad del tumor, además el equipo quirúrgico debe contar con un patólogo experto en la patología hepática y biliar, para determinar correctamente el TNM, compromiso o no del conducto cístico y los márgenes.(52)

La realización de laparoscopia de diagnostica identifica la posibles focos de enfermedad metastasica no visualizada radiológicamente previamente. El uso de la laparoscopia diagnostica de estadificación, evita la necesidad de laparotomía en el 55,9% de los pacientes con enfermedad no resecable. (53,54)

El tratamiento primario en pacientes con hallazgo incidental de cáncer de vesícula biliar es la realización de colecistectomía radical (resección hepática en bloque, linfadenectomía con o sin escisión del conducto biliar y colecistectomía). El NCCN (18) recomienda realizar la resección definitiva , así como la obtención de una biopsia vesicular por congelación en los casos en el que el diagnostico no es completamente claro, además de una biopsia por congelación de algún ganglio linfático sospechoso; cabe resaltar que está contraindicado la realización de biopsia ganglionar cuando se evidencian metástasis, evidencia metastásica a ganglios linfáticos distantes del eje celiaco o surco aortocavo, metástasis más allá de la porta hepatis. (55,56).

En los pacientes con CV incidental se pueden observar aquellos con lesiones T1a, si los márgenes del tumor son negativos, y estos tumores no han penetrado en la capa muscular, la supervivencia se acerca al 100% con colecistectomía simple. La resección y la linfadenectomía con o sin escisión del conducto biliar se recomienda para pacientes con lesiones T1b o mayores. Se recomienda la resección para lograr márgenes negativos en pacientes con un hallazgo incidental de CVB T1b, T2 o T3, ya que un porcentaje significativo de estos pacientes se ha encontrado que alberga enfermedad residual en el hígado y el conducto biliar común. (57)

En los pacientes con masa vesicular sospechosa detectada en imágenes o en pacientes con ictericia asociada, se realiza laparoscopia diagnostica, colecistectomía más resección

hepática en bloque, linfadenectomía y escisión del conducto biliar. La ictericia en pacientes con CVB se considera una contraindicación relativa a la cirugía y los resultados son generalmente pobres en estos pacientes. (58)

El CVB localmente avanzado o con afectación ganglionar se asocia con un pronóstico desfavorable, pero la quimioterapia neoadyuvante puede permitir que el oncólogo evalúe la biología del tumor e identifique a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la intervención quirúrgica. En pacientes en los que hay evidencia de enfermedad locorregional avanzada se debe considerar la quimioterapia neoadyuvante. Los siguientes regímenes se pueden usar para el CVB en el entorno neoadyuvante: gemcitabina / cisplatino, gemcitabina / oxaliplatino, gemcitabina / capecitabina, capecitabina / cisplatino, capecitabina / oxaliplatino, yacitaplatina / oxaliplatino, 5-fluorouracilo / cisplatino, gemcitabina, capecitabina y 5-fluorouracilo(59).

La quimiorradiación con fluoropirimidina y la quimioterapia con fluoropirimidina o gemcitabina son opciones para el tratamiento adyuvante. (60)

Para hablar de la vigilancia, no hay datos que respalden la vigilancia después de la resección del CVB; la determinación del programa de seguimiento / imagenología adecuada debe incluir una discusión cuidadosa entre el paciente y el médico. Se recomienda que el seguimiento de los pacientes sometidos a colecistectomía por CVB incluya la consideración de estudios de imagen cada 6 meses durante 2 años, luego anualmente hasta los 5 años. La evaluación de CEA y CA 19-9 también puede considerarse como clínicamente indicada. La reevaluación total sistémica debe considerarse en caso de recaída o progresión de la enfermedad (51)

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Establecer la prevalencia y características anatomopatológicas de pacientes con cáncer de vesícula en Unidad de Servicios en Salud USS Kennedy en un periodo de trece años consecutivos

5.2 *Objetivos específicos*

- Caracterizar la edad y género de población en estudio
- Establecer características anatómicas de especímenes resecados de pacientes con cáncer de vesícula
- Identificar los subtipos histológicos más frecuentes
- Conocer la concordancia entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico definitivo de pacientes con cáncer de vesícula biliar
- Determinar si existe relación entre el compromiso de bordes y la presencia de dilatación en la vía biliar, entre el compromiso linfovascular y compromiso hepático, entre el compromiso linfovascular y compromiso de otros órganos, y entre la presencia de pared engrosada y compromiso de bordes en el estudio histopatológico.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

Estudio de tipo transversal. Se realizó la recolección de datos de pacientes llevados a colecistectomía (por diferentes causas) en la institución en el periodo entre 2006 y 2018. Se anidó un estudio de concordancia para establecer enfermedad benigna/maligna teniendo en cuenta diagnóstico presuntivo y diagnóstico definitivo.

6.2 Población y muestreo

Universo

Pacientes con síntomas relacionados con patología biliar con indicación quirúrgica para colecistectomía

Población accesible

Pacientes llevados a colecistectomía en Unidad de servicios en Salud USS Kennedy

Población objeto

Pacientes llevados a colecistectomía en Unidad de servicios en Salud USS Kennedy en el periodo comprendido entre 2006 y 2018

Tipo de muestreo: Consecutivo por conveniencia

Cálculo de la muestra

En el servicio de Cirugía General de la institución se realizaron un cálculo aproximado de 3.600 colecistectomías por diferentes indicaciones en el periodo de estudio (entre 2006 – 2018). Según literatura se considera una prevalencia esperada de 1%. por tanto, se espera una muestra aproximada de 36 colecistectomías durante el periodo de estudio.

6.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con patología biliar con indicación quirúrgica en la institución.

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Pacientes con pancreatitis aguda severa
- Pacientes con patología oncológica establecida (diferente a vesícula biliar).

6.4 Fuente de información y recolección de datos

La información será registrada a partir de las historias clínicas y reportes de patología institucionales los cuales fueron revisados tanto de forma manual como por sistema.

6.5 Variables

Tabla 4. Matriz de variables

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo y naturaleza de la variable</i>
<i>Año de presentación</i>	Es el año en que se presentó el evento	Año (formato fecha)	Formato fecha
<i>Edad</i>	Es la cantidad de años cumplidos al día del procedimiento quirúrgico	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
<i>Género</i>	Es la caracterización fenotípica del paciente registrada en historia clínica	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
<i>Diagnóstico prequirúrgico</i>	Es el diagnóstico previo a cirugía con el cual fue llevado a colecistectomía	Colelitiasis Colecistitis	Cualitativa nominal
<i>Diagnóstico presuntivo</i>	Es la clasificación como sospecha de enfermedad benigna o maligna	Enfermedad benigna	Cualitativa nominal

Prevalencia y características anatomopatológicas de pacientes con cáncer de vesícula biliar

		Enfermedad maligna	
<i>Cáncer vesícula</i>	Si contaba o no con el diagnóstico previo a la colecistectomía de CV	Si No	Cualitativa nominal
<i>Diagnóstico definitivo según Subtipo histológico</i>	Define los diferentes subtipos histológicos hallados en la pieza quirúrgica	Carcinoma Adenocarcinoma Papilar Mucinoso Adenoescamoso Escamoso No especificado	Cualitativa Nominal
<i>Bordes</i>	Define si los bordes de resección de la pieza quirúrgica tienen o no tumor	Comprometidos No comprometidos No es posible estudiar	Cualitativa Nominal
<i>Tamaño</i>	Tamaño de la pieza quirúrgica	Números absolutos en cm	Cuantitativa de razón
<i>Pared vesícula</i>	Define las características histológicas de la pared vesicular	Engrosada Cambios displásicos Normal	Cualitativa nominal
<i>Presencia de cálculos</i>	Define si en la pieza quirúrgica (vesícula biliar) hay presencia de cálculos biliares	Barro biliar Cálculos Ausencia de cálculos	Cualitativa nominal
<i>Dilatación vía biliar</i>	Define si hay asociado dilatación de la vía biliar	Si No	Cualitativa nominal

<i>Compromiso linfovascular</i>	Define si hay compromiso linfovascular para determinar TNM	Si No	Cualitativa nominal
<i>Compromiso hepático</i>	Define si además de compromiso de la vesícula biliar hay compromiso hepático para determinar TNM	Si No	Cualitativa nominal
<i>Compromiso otros órganos</i>	Define si aparte del compromiso de la vesícula biliar hay compromiso de órganos adyacentes o a distancia para determinar TNM	Si No	Cualitativa nominal

6.6 Control de sesgos y errores

Los sesgos inherentes a estudios transversales podrían presentarse el de selección: el cual fue controlado por medio de una búsqueda rigurosa de todos los casos presentados en el periodo establecido de trece años consecutivos,

Otros sesgos como de información o de memoria no aplican debido a que la información fue tomada de historias clínicas (académicas) las cuales se consideran completas y suficientes para responder los objetivos del trabajo.

6.7 Plan de análisis

Inicialmente se realizó análisis descriptivo según la naturaleza de las variables, las variables cuantitativas fueron presentadas en medidas de tendencia central y dispersión y las variables cualitativas en proporciones y frecuencias.

Para el cálculo de la prevalencia se tomó en el numerador casos positivos diagnosticados y confirmados de cáncer de vesícula biliar (por patología) y en el denominador todos los casos de pacientes llevados a colecistectomía en la institución.

Para establecer la concordancia, se tomarán los diagnósticos presuntivos (enfermedad benigna o maligna) y se compararon con el diagnóstico patológico de la vesícula, con estadísticos de Rho spearman en el cual, una concordancia mayor a 0.90 se considera excelente, mayor a 0.80 buena, y menor de este valor regular o nula.

6.7 Plan de difusión de los datos

Se pretende redactar un artículo científico y ponerlo en consideración de revista indexada, procurando siempre el buen nombre de la institución y manteniendo el principio de confidencialidad.

7 Consideraciones éticas

Según la Resolución 8430/93 (61) se considera un estudio sin riesgo por ser de tipo documental.

Fue aprobado en el comité de ética e investigación de la Unidad de servicios en Salud USS Kennedy el día 13 de noviembre previo a la recolección de los datos.

Todos los investigadores y pacientes honraron los principios bioéticos de beneficencia no maleficencia justicia y autonomía según la declaración Belmont (62).

No requiere consentimiento informado.

Se mantuvo el principio de confidencialidad y los datos solo fueron usados con fines académicos, los nombres de los sujetos incluidos en el estudio fueron designados mediante un código y no se manejaron los nombres de los mismos.

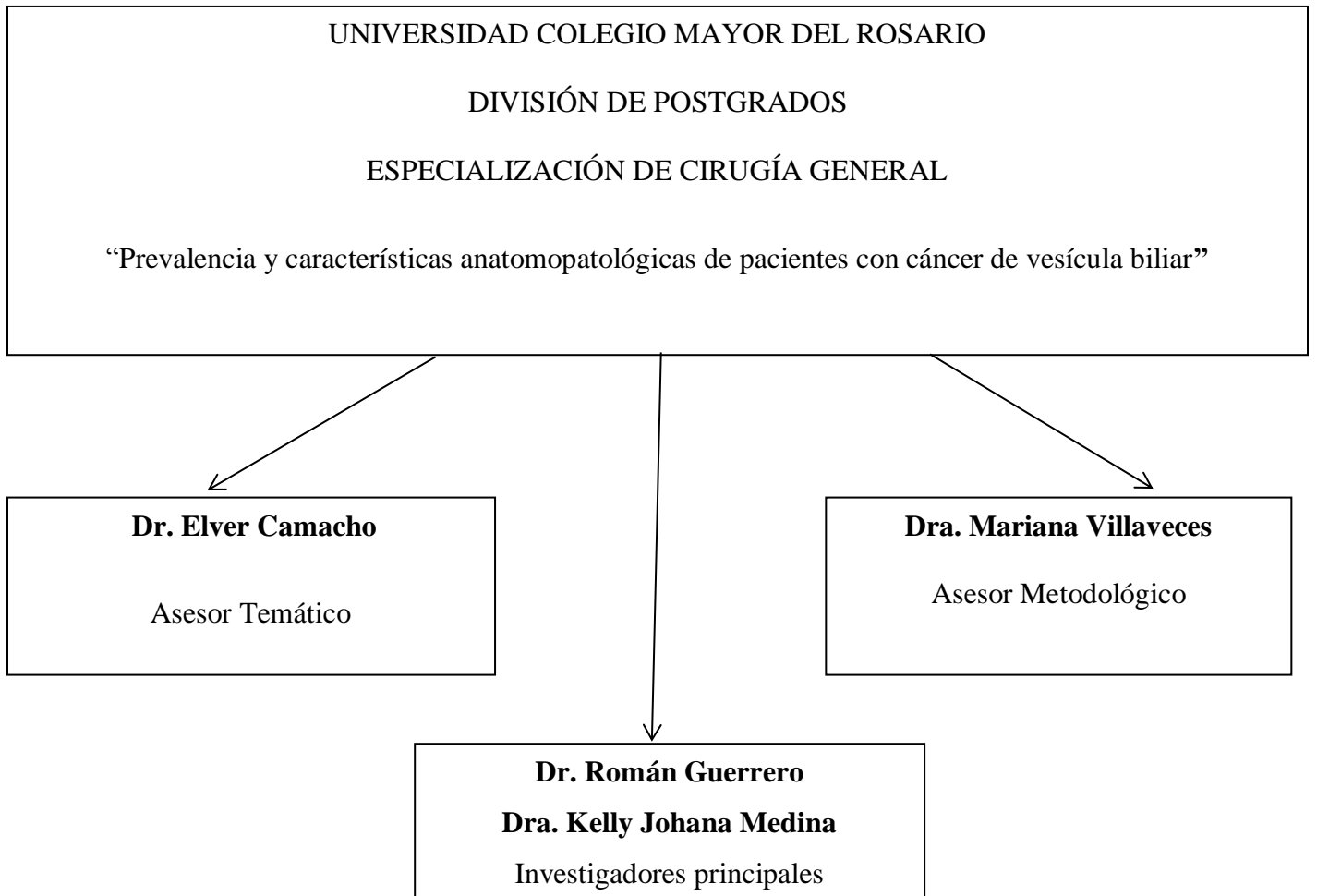
8. Aspectos administrativos

8.1 Cronograma

Los números en cada año corresponden a los meses del año establecido

Actividades	2011						2012						2018					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
Revisión de la literatura y anteproyecto																		
Concepción de idea preliminar																		
Planteamiento de la pregunta y los objetivos																		
Construcción del marco teórico																		
Definición de la Hipótesis y las variables																		
Selección del diseño																		
Selección de la muestra																		

8.2 Organigrama



9. Resultados

En el periodo entre enero de 2006 y noviembre de 2018 se hicieron un total de 5.343 colecistectomías, encontrando 18 casos de cáncer de vesícula. Se calculó una prevalencia de 0.33% en la Unidad de Servicios en Salud USS Kennedy en un periodo de trece años.

Tabla 5. *Relación de casos por cantidad de colecistectomía por año*

Año	Colecistectomías realizadas	Casos de cáncer de vesícula	Prevalencia calculada
2006	324	0	0.0%
2007	406	0	0.0%
2008	223	0	0.0%
2009	356	0	0.0%
2010	459	1	0.21%
2011	347	1	0.28%
2012	417	1	0.23%
2013	406	3	0.73%
2014	406	3	0.73%
2015	337	2	0.59%
2016	440	2	0.45%
2017	588	3	0.51%
2018	634	2	0.31%

En cuanto a las características de la población en estudio se encontró que la edad promedio fue 60 años DE ± 10.3 años; siendo más común en el género femenino 77.78% (n=14) contra 22.22% (n=4) género masculino.

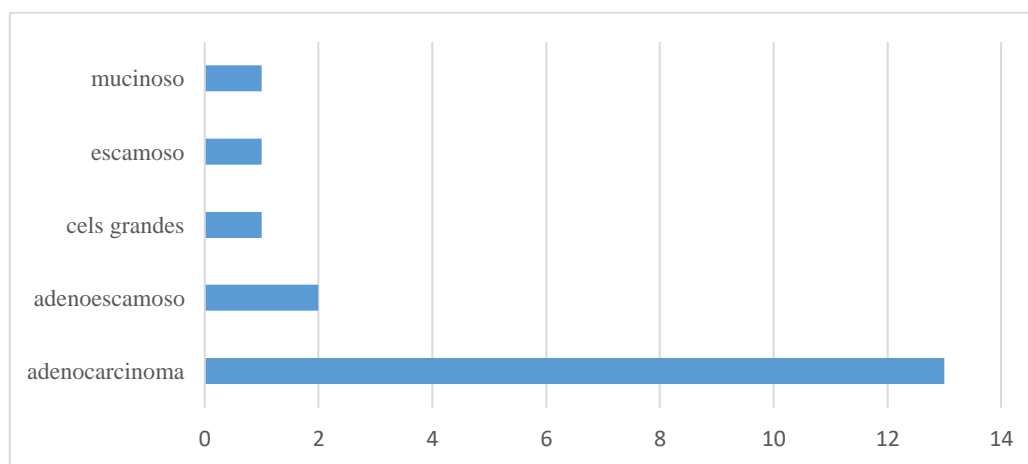
El diagnóstico prequirúrgico más común fue colecistitis con 77.78% (n=14), seguido de colelitiasis con 22.2% (n=4). En ningún caso se sospechó cáncer vesicular antes de llevar a cirugía según diagnóstico presuntivo. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Características iniciales de los pacientes

Característica	n = 18
Mujeres vs hombres, n (%)	14 (77.78%) vs 4 (22.2%)
Edad en años, promedio (DE)	45.18 ±10.36
Sospecha prequirúrgica de Ca vesicular, n (%)	0 (0.00%)
<i>Diagnóstico prequirúrgico</i>	
Colecistitis, n (%)	14 (77.78%)
Colelitiasis, n (%)	4 (22.2%)
<i>Diagnóstico presuntivo</i>	
Enfermedad benigna	18 (100.0%)
Enfermedad maligna	0 (0.00%)

El subtipo histológico más común fue el adenocarcinoma con 13 casos (72.2%), seguido de adenoescamosos con 2 casos (11.1%). Otros como tumor de células grandes, tumor de células escamosas y tumor mucinoso con un caso cada uno (5.6%) completan la población en estudio (ver figura 4)

Figura 3. Relación del subtipo histológico en la población en estudio (n=18)



Con el fin de describir las características anatómicas de especímenes resecaados de pacientes con cáncer de vesícula (Ver tabla 6) se encontró que el 16.67% tenía bordes

comprometidos, fue más común encontrar pared engrosada (77.78%) que displásica, en el 88.8% (n=16) había cálculos, 22.2% (n=4) tuvieron dilatación de la vía biliar y en la mitad de los casos tuvieron compromiso linfo vascular (50.0%, 9 casos).

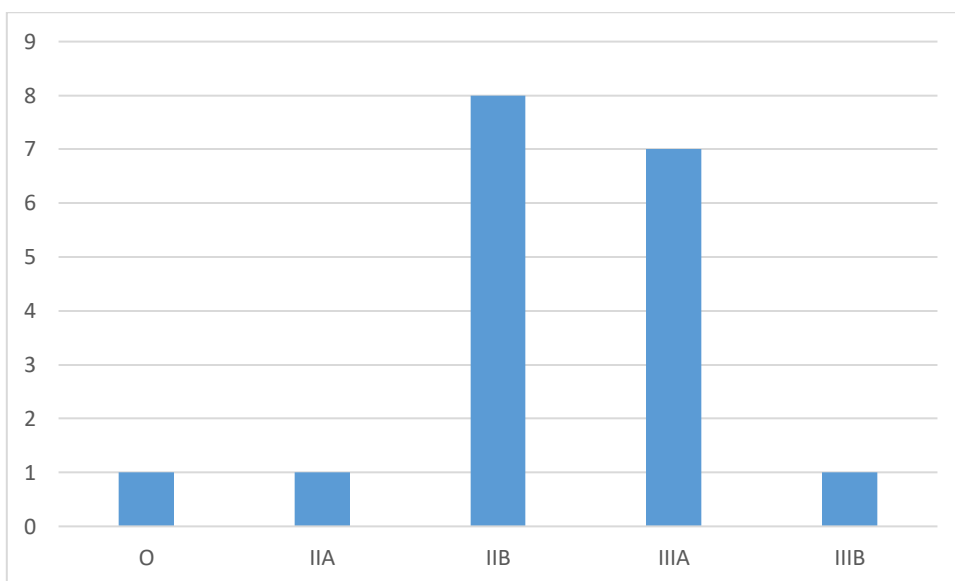
Tabla 7. Características clínicas postoperatorias	
<i>Características clínicas</i>	
Bordes comprometidos, n (%)	3 (16.67%)
Pared engrosada vs displásica, n (%)	14 (77.78%) vs 4 (22.2%)
Presencia de cálculos, n (%)	16 (88.8%)
Dilatación de vía biliar, n (%)	4 (22.2%)
Compromiso Linfovascular, n (%)	9 (50.0%)
Compromiso hepático, n (%)	4 (22.22%)
Compromiso otro órgano, n (%)	3 (16.67%)
<i>Color de la serosa</i>	
Tejido pardo oscuro, n (%)	1 (5.56%)
Tejido pardo violácea, n (%)	9 (50.0%)
Amarillenta, n (%)	2 (11.1%)
Blanquecina, color pardo claro, pálida, n (%)	4 (22.2%)
<i>Color y aspecto de la mucosa</i>	
Pálida, n (%)	7 (38.8%)
Violácea, n (%)	1 (5.56%)
Solo congestiva, irregular, n (%)	7 (38.8%)
Amarillenta	2 (11.1%)
Aspecto esfacelado	1 (5.56%)

Con respecto a las características patológicas de la serosa y mucosa encontrada en los especímenes, el más común fue serosa de color pardo violácea con 9 casos (50.0%), seguida de color blanquecina, pálida con 4 casos (22.2%); en otros casos se encontró amarillenta con dos casos (11.1%) y un caso de color pardo oscuro (5.56%). No se obtuvieron datos en dos casos. Con respecto a la mucosa se encontró que lo más común es pálida o congestiva con 7

casos cada uno (38.8% cada uno) seguida de color amarillenta con dos casos (11.1%) y un caso de color violácea y un caso de aspecto esfacelado (5.56% cada uno).

Tabla 8. Estadificación	
T	
T2a, n (%)	1 (5.56%)
T2b, n (%)	8 (44.4%)
T3, n (%)	8 (44.4%)
Tis, n (%)	1 (5.56%)
N	
N0, n (%)	16 (88.89%)
N1, n (%)	1 (5.56%)
Tis, n (%)	1 (5.56%)
M	
M0, n (%)	17 (94.44%)
Tis, n (%)	1 (5.56%)

Figura 4. Relación de estadificación según TNM en la población en estudio (n=18)



Un paciente fue clasificado como T0, un paciente fue clasificado como IIa, 8 pacientes fueron clasificados como IIB, 7 pacientes IIIa, un paciente fue clasificado como IIIB.

Al calcular la concordancia entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico definitivo de pacientes con cáncer de vesícula biliar se encontró que no existe ningún tipo de concordancia pues a ningún paciente se le sospechó enfermedad maligna antes del hallazgo patológico (Kappa 0.00).

Al establecer la asociación entre algunas características anatómicas patológicas se encontró lo siguiente:

La asociación entre bordes comprometidos y dilatación de la vía biliar fue nula (11.1 vs 11.1%, p 0.10).

La asociación entre compromiso linfvascular y compromiso hepático fue nula (16.6% vs 5.56%, p 0.28)

La asociación entre compromiso linfvascular y compromiso de otros órganos fue nula (16.65% vs 0.0%, p 0.10)

La asociación entre pared engrosada y bordes comprometidos fue nula (11.1% vs 5.56%, p 0.46)

10. Discusión

La identificación, diagnóstico y el manejo oportuno de los pacientes que cursan con Carcinoma vesicular debe ser política de salud pública propia institucional, ya que al ser la patología neoplásica del árbol biliar más frecuentemente identificada (hasta 85%), más no así con las neoplasias del tracto digestivo (en las cuales la prevalencia representa menos del 1% del total de neoplasias).

En la patología quirúrgica abdominal aguda, la enfermedad biliar por cálculos, representa 9% en mujeres y 6% en hombres, esto hace que se convierta, la colecistectomía laparoscópica o abierta en el segundo procedimiento quirúrgico más común en salas de cirugía, dada esta situación, en la Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente E.S.E. – Unidad Kennedy en el periodo entre enero de 2006 y noviembre de 2018 se hicieron un total de 5.343 colecistectomías, encontrando 18 casos positivos para cáncer de vesícula, los cuales no habían sospechados antes de ser llevados a cirugía; observándose así una importante presentación de patología biliar de manejo quirúrgico. en este caso los pacientes llevados a colecistectomía de manera presuntiva pensando en patología biliar benigna, siendo en la totalidad de los casos identificados, casos incidentales, con posterior confirmación a través del reporte anatómo patológico.(45,63)

En la Unidad de Servicios en Salud USS Kennedy se calculó una prevalencia de 0.33% en el periodo estimado, este valor define la presencia no desfavorable de la patología en mención, siendo esta cifra significativa al complemento de la clínica – acto quirúrgico – análisis anatomopatológico similar a otras series en literatura.(63,64).

En cuanto a las características de edad y género, la población en estudio se encontró que la edad promedio fue 60 años DE ± 10.3 años; siendo más común en el género femenino 77.78% (n=14) contra 22.22% (n=4) género masculino.(65–67). La relación mujer hombre fue de 3.5:1. En cuanto al diagnóstico presuntivo preoperatorio, la colecistitis, n (%) 14 (77.78%), seguido de Colelitiasis, con cuatro casos 4 (22.2%), deduciendo que la enfermedad litiásica biliar fue identificada en toda la totalidad de la muestra, y que en ninguno de los casos no se conocía previamente el antecedente de neoplasia vesicular (6,68); lo cual concuerda también con los casos insospechados en literatura.

A nivel de Latinoamérica hay literatura bastante precisa sobre la prevalencia e incidencia del carcinoma vesicular y sus características asociadas, siendo nuestra región especialmente Chile y Bolivia, países con muy alta frecuencia de factores asociados; pero también se encuentran estudios realizados a nivel de países con frecuencias más bajas como Perú, Brasil y México; es común identificar que al tipo histológico adenocarcinoma también es el más frecuente, que la proporción en el género femenino es mayor que en el masculino, que la edad de presentación varía desde más o menos los 45 años hasta los 75 años, casi en todos los estudios como el nuestro la gran proporción de las muestras, tenían diagnóstico previo de colelitiasis o colecistitis, y desafortunadamente también en el momento del diagnóstico se encuentran en estados avanzados con pobre pronóstico.(69–71)

Hasta el momento, aunque es muy probable que exista algún tipo de susceptibilidad genética para el CAVB en la población indígena y mestiza, la etiopatogenia de estos dos tumores continúa siendo un misterio.

Es importante saber preoperatoriamente si el cirujano está tratando un carcinoma de la vesícula, esto significa una evaluación preoperatoria y una cirugía más radical (72).

Dentro del análisis histopatológico, el subtipo más común fue el adenocarcinoma con un (72.2%) de 13 casos positivos, concordando con la literatura revisada de estudios realizados en la ciudad de Bogotá en el siglo pasado (14,15,16,73); en otras regiones de Colombia, con estudios más recientes como el de García, e et al en la ciudad de Bucaramanga (74), Buelvas et, al en el la ciudad Buga (13) y Redondo et col en la ciudad de Cartagena (11), manifiestan similar concordancia (15,75,76).

El marco de salud en Colombia, dificulta que las instituciones de salud, en especial las de servicio público, cuenten con recursos tecnológicos para acceder a información de manera más amplia, reduciendo la adquisición de datos para de investigación; esto impacta negativamente en series de casos como la presente, ya que limita los estudios a los años después de la incursión de elementos tecnológicos para el registro y almacenamiento de datos clínicos, perdiéndose elementos históricos de importancia, que nos permitieran establecer como los cambios en el ambiente pueden afectar en la aparición de enfermedades a lo largo de los años. El diseño del estudio, al ser observacional descriptivo no permite conocer otros aspectos de interés en la clínica que permitieran enriquecer el estado del arte, además de no lograrse establecer relación con factores de riesgo que jugaran como factores predictores o

de pronóstico, por lo que se considera que la limitación principal del estudio es el carácter descriptivo del mismo. Dentro de la revisión realizada para el diseño y ejecución de este proyecto, se encuentra que no existen datos recientes sobre la incidencia del cáncer de vesícula para Bogotá, limitando la información a estudios del siglo XX y literatura internacional, lo que hace que este estudio se convierta en el referente epidemiológico actual para esta patología, ya sea para la academia o para las entidades de salud pública interesadas.

Finalmente este estudio evidencia que para la población en mención, la incidencia del cáncer de vesícula no corresponde a una enfermedad rara como lo reporta la literatura, ya que las colecistectomías están situadas dentro de los tres primeros eventos quirúrgicos y de estas el 0.33% correspondía a patología oncológica inadvertida, subestimando este diagnóstico y por ende el pronóstico clínico y con implicaciones en el tratamiento.

11. Conclusiones y recomendaciones

La prevalencia de cáncer de vesícula en los pacientes a los que se le realizó colecistectomía abierta o laparoscópica entre enero del 2006 a Noviembre de 2018 en la Sub red de la unidad de servicios en salud de Kennedy corresponde a un 0.33%, coincidiendo con los datos epidemiológicos existentes en la literatura.

La prevalencia de Cáncer de vesícula en el presente estudio fue mayor para mujeres (77.78%) VS hombres (22.2%) en una relación de 3.5: 1. Lo que concuerda con la literatura.

El subtipo histológico de mayor prevalencia identificado corresponde al adenocarcinoma (72.2%), coincidiendo con los datos encontrados en otras series incluso a nivel mundial.

En las características anatómicas de los especímenes resecados se encontró que el 16.67% tenía bordes comprometidos, en cuanto a las características de la pared fue más común el hallazgo de pared engrosada (77.78%) que displásica, lo que sugiere un proceso inflamatorio crónico secundario a la evolución de la enfermedad biliar.

Del total de los especímenes identificados como cáncer de vesícula, ninguno fue intervenido ante la sospecha de esta entidad nosológica. Siendo hallazgos incidentales de pacientes intervenidos ante la sospecha de colecistitis – colelitiasis (enfermedad benigna).

La estadificación de cáncer de vesícula encontrada corresponde a un 6% para estadio cero (0), 6% para estadio IIA, 44.4% para estadio IIB, 38% para estadio IIIA y 6% para estadio IIIB. Limitando la colecistectomía como procedimiento curativo al 6% del total de los casos. Entre las limitaciones encontradas está el carácter descriptivo del estudio.

La adecuada valoración de la patología biliar obstructiva aguda, representa un papel importante como filtro para la caracterización de posibles casos de cáncer de vesícula, ya que en este primer contacto, se debe identificar de manera precisa todos los factores asociados con la probable enfermedad oncológica, tales como factores geográficos, étnicos, exposicionales, genéticos, ambientales y patológicos previos. Además de la realización de estudios clínicos complementarios a nivel sérico, imagenológico o de biopsia de ser necesario.

Es aquí donde los departamentos quirúrgicos: Cirugía General y aún más en los centros especializados donde se cuenta con Cirugía oncológica, se debe realizar una adecuada

estadificación temprana de la enfermedad para determinar con base en los hallazgos y posteriormente en juntas multidisciplinarias estipular el manejo clínico, quirúrgico y postquirúrgico idóneo para cada paciente, convirtiéndose así en estrategia institucional de primera línea para desarrollar guías clínicas claras y pertinentes para el manejo integral del paciente con cáncer de vesícula.

12. Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F PPP. GLOBOCAN 2008. International Agency for Research on Cancer. 2008.
2. CDC center for disease control. International statistics. World Banck. 2003.
3. Society. AC. Global Cancer Facts & Figures. 2015. pag 52. DOI: 10.1002/ijc.27711.
4. Gina Vargas-Sandoval CV-H. Carga de enfermedad por Enfermedades Crónicas No Transmisibles y Discapacidad en Colombia. 2014.
5. R PRCcD. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia. 2015. pag 148.
6. E HRS. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol. 2014;(DOI: 10.2147/CLEP.S37357).
7. SJ Henley, HK Weir, MA Jim MW. Gallbladder Cancer Incidence and Mortality United States 1999-2011. Cancer Epidemiol. 2015;(DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0199).
8. M.Isabel Izarzugazaa , Leticia Fernándezb , David Formanc MSS. Burden of gallbladder cancer in Central and South America. Cancer Epidemiol. 2016;44(DOI: 10.1016/j.canep.2016.07.021):Suppl 1 S82-S89.
9. K. YAMAGUCHI, K. CHIJIWA, S. SAIKI, K. NISHIHARA*, M. TAKASHIMAT KK and MT. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. Br J Surg. 1997;84(2):200–4.
10. J. CRAIG BOX, MD, 1* AND STEPHEN B. EDGE M. Laparoscopic Cholecystectomy and Unsuspected Gallbladder Carcinoma Laparoscopic Cholecystectomy and Unsuspected Gallbladder Carcinoma. Semin Surg Oncol. 1999;(doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199906)16:4<327::AID-SSU8>3.0.CO;2-V).
11. Armando Cortés, M.D.1, María Paula Botero, M.D.2, Edwin Carrascal MD., Fabio Bustamante M. Carcinoma de vesicula biliar en el “Hospital Universitario Del Caribe”. Cartagena - Colombia (2007 – 2010). 2011;(http://190.242.62.234:8080/jspui/bitstream/11227/6227/1/Carcinoma de

vesícula biliar en el “Hospital Universitario del Caribe”. Cartagena-colombia
%282007 – 2010%29.pdf).

12. PAULA MARÍA JARAMILLO, MD*, SERGIO IVÁN HOYOS M. Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. *Rev Colomb Cirugía*, 2009;24(4).
13. Cortés Buelvas, Armando; Botero, María Paula; Carrascal, Edwin; Bustamante F. Carcinoma insospechado de la vesícula biliar. *Colomb Med*. 2004;35(1):18–21.
14. Tulio Enrique PMJET. Carcinoma primario de la vesícula biliar: Análisis De 28 casos estudiados en el servicio de cirugía general del Hospital San Juan De Dios De Bogota, d.e. y revision de la literatura. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 1981;2:pag.
15. S. DE SMITH GB. LESIONES PREMALIGNAS DE LA VESICULA BILIAR. *Acta Médica Colomb*. 1982;7(3).
16. A. RODRIGUEZ, MD, G. PAEZ, MD, SCC, F. MARTIN, MD, J. OSPINA, MD, L. RESTREPO M. Carcinoma de la vesícula biliar estudio clinicopatológico Palermo. *Rev Col Cir*. 1991;6(2).
17. Carmen Zevallos Maldonado, a Maria Jose Ruiz Lopez, b Francisco Miguel Gonzalez Valverde, c,* Fernando Alarcon Soldevilla, d Francisco Pastor Quirante e VGM. Ultrasound Findings Associated to Gallbladder Carcinoma. *Rev Cir española*. 201(02):5.
18. NCCN Guidelines. Guidelines. Hepatobiliary cancers.
19. E SLs. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–87.
20. C RGfSIV. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(DOI: 10.1002/ijc.21683):1591–602.
21. S.V. Shrikhande a, *, S.G. Barreto b, S. Singh c, T.E. Udwadia d AKA c. Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause. *Eur J Surg Oncol*. 2010;(DOI: 10.1016/j.ejso.2010.05.002).
22. Eduardo C. Lazcano-Ponce, MD, PhD; J. F. Miquel, MD; Nubia Muñoz, MD; Rolando Herrero, MD, PhD; Catterina Ferrecio, MD; Ignacio I. Wistuba, MD; Patricia Alonso de Ruiz, MD; Gerardo Aristi Urista MFN. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(6):349–64.

23. Gerardo F. Arroyo, Alberto Gentile LAP. Gallbladder cancer: South American experience. *Chinese Clin Oncol*. 2016;5(5):67.
24. JONATHAN CASTILLO A. , PATRICIA GARCÍA M. JCRS. Alteraciones genéticas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar. *Rev Med Chile*. 2010;138:595–604.
25. Aretxabalab IR and X de. Gallbladder cancer in Chile: what have we learned? *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(DOI: 10.1097/MOG.000000000000164):269–75.
26. Zarrish S. Khan, MD; Edward H. Livingston, MD; Sergio Huerta M. Reassessing the Need for Prophylactic Surgery in Patients With Porcelain Gallbladder Case Series and Systematic Review of the Literature. *Arch Surg*. 2011;146(10):1143–7.
27. N M. Porcelain Gallbladder Decoding the malignant truth. *Sultan Qaboos Univ Med J*,. 2016;16(4):416–21.
28. Schnelldorfer T. Porcelain Gallbladder: A Benign Process or Concern for Malignancy? *J Gastrointest Surg*. 2013;17(6):1161–8.
29. Nikita R. Bhatt a , Amy Gillis a , Craig O. Smoothey b , Faisal N. Awan c PFR. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy*. *Surgeon*. 2016;14:278–86.
30. William C.GallahanMDJason D.ConwayMD M. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):359–67.
31. Mohamed Elmasry a, b, * , Don Lindop c , Declan F.J. Dunne a, b , Hassan Malik a , Graeme J. Poston a SWF. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *Int J Surg*. 2016;33:28–35.
32. Eslick N& GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer V. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:745–50.
33. Jill Koshiol¹, Aniela Wozniak², Paz Cook, Christina Adaniel², Johanna Acevedo³, Lorena Azócar⁴, Ann W. Hsing^{5, 6}, Juan C. Roa⁷, Marcela F. Pasetti⁸, Juan F. Miquel⁴, Myron M. Levine⁸ CF for the GCCWG. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case–control study and meta-analysis. *Cancer Med*. 2016;5(11):3310–25.
34. Bing Hu, MD, Biao Gong, MD, Dai-yun Zhou M. Association of anomalous

- pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCP study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(4):545.
35. K KTkSc. Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol.* 2017;52:158–163.
 36. Hawkins, W.G; DeMatteo RJW. Jaundice Predicts Advanced Disease and Early Mortality in Patients With Gallbladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):310–5.
 37. Furlan, A., Ferris, J. V., Hosseinzadeh, K., & Borhani AA. Gallbladder Carcinoma Update: Multimodality Imaging Evaluation, Staging, and Treatment Options. *Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1440–7.
 38. Lee, S. W., Kim, H. J., Park, J. H., Park, D. I., Cho, Y. K., Sohn, C. I., ... Kim BI. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2009;45(5):560–5.
 39. Strom, B. L., Maislin, G., West, S. L., Atkinson, B., Herlyn, M., Saul, S., Soloway RD. Serum CEA and CA 19-9: Potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer.* 1990;45(5):821–4.
 40. Hemming KLM& AW. Surgical Management of Gallbladder Carcinoma: A Review. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1188–1193.
 41. Rubayat Rahman; Eduardo J. Simoes, Chester Schmaltz; CSJJAI. Trend analysis and survival of primary gallbladder cancer in the United States: a 1973–2009 population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(4):874–80.
 42. Misra, S., Chaturvedi, A., Misra, N. C., & Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003;4(3):167–76.
 43. Duffy, A., Capanu, M., Abou-Alfa, G. K., Huitzil, D., Jarnagin, W., Fong, Y., O'Reilly EM. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol.* 2008;98(7):485–9.
 44. Donohue, J. H., Stewart, A. K., & Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer.* 1998;83(12):2618–28.
 45. Cavallaro, A., Piccolo, G., Di Vita, M., Zanghì, A., Cardì, F., Di Mattia, P., Cappellani A. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: Algorithms and controversies. *Int J Surg.* 2014;S108–S119.
 46. Cavallaro A;Piccolo G, Panebianco V; Lo Menzo E, Berretta M, Zanghì A, Di Vita

- M CA. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4019–27.
47. Zemour, J., Marty, M., Lapuyade, B., Collet, D. & C. Gallbladder tumor and pseudotumor: Diagnosis and management. *J Visc Surgery.* 2014;151(4):289–300.
48. Pawlik TM; Gleisner AL; Vigano L; Kooby DA; Bauer TW; Frilling A; Adams RB; Staley CA; Trindade EN; Schulick RD, Choti MA CL. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(11):1478–86.
49. Sternby Eilard; M, Lundgren; L., Cahlin; C., Strandell, A., Svanberg; T., & Sandström P. Surgical treatment for gallbladder cancer – a systematic literature review. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(5):505–14.
50. HH. AAKRJAGNN. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer- an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Ann Surg.* 2013;258(2):318–23.
51. Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V, Lowery MA, Cercek A, Balachandran VP, Allen PJ, DeMatteo RP, Kingham TP, D’Angelica MI JW. Systemic Chemotherapy Combined with Resection for Locally Advanced Gallbladder Carcinoma: Surgical and Survival Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2017;224(5):906–16.
52. Yoshio Shirai, Toshifumi Wakai, Jun Sakata KH. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: Rational extent, technical details, and patient outcomes. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2775–83.
53. Butte JM; Gönen M; Allen PJ, D’Angelica MI; Kingham TP, Fong Y; Dematteo RP BLJW. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2011;13(7):463–72.
54. MC. ZBYBPLZBJXW. The relationship between surgery and prognosis of gallbladder carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003;2(4):581–6.
55. K. SYSJWTOH. “Extended” radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. *World J Gastroenterol.* 2012;18(34):4736–43.
56. He XD y cols. Surgical procedure determination based on tumor-node-metastasis

- staging of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;18(34):4736–43.
57. D GPAAA. To resect or not to resect extrahepatic bile duct in gallbladder cancer? *J Clin Med Res.* 2017;9(2):81–91.
 58. Nishio H1, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G NM. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg.* 2011;253(5).
 59. Hakeem AR, Papoulas M MK. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2018;
 60. Agrawal S1, Mohan L, Mourya C, Neyaz Z SR. Radiological Downstaging with Neoadjuvant Therapy in Unresectable Gall Bladder Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):2137–40.
 61. MPS Ministerio de la Protección social. Resolución 8430/1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación á. Bogotá. In 1993.
 62. Health NI of. Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Com Nac para la protección los sujetos humanos *Investig biomédica y Comport.* :12.
 63. Isambert, M., Leux, C., Métairie, S., & Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg.* 2011;148(2):e77–e84.
 64. Lundgren, L., Muszynska, C., Ros, A., Persson, G., Gimm, O., Valter, L., ... Sandström P. Are Incidental Gallbladder Cancers Missed with a Selective Approach of Gallbladder Histology at Cholecystectomy? *World J Surgery.*, 2017;42(4):1092–1099.
 65. Konstantinidis IT. Trends in Presentation and Survival for Gallbladder Cancer during a Period of More Than 4 Decades. *Arch Surgery.*, 2009;144(5):441.
 66. EA. S. Gallbladder cancer: the basics. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4(10):737–41.
 67. Peña Dávila FE, Sánchez Renteria FA, Fernandez Mogollon J RRM. Frecuencia y perfil clínico de cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados en 3 hospitales referenciales de Chiclayo entre 2011 y 2015. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017;37(2):142–5.

68. Najamul Haq, Basharat Ali Khan, Muhammad Imran, Adeel Akram, Abdul Basit Jamal F. Frequency Of Gall Bladder Carcinoma In Patients With Acute And Chronic Cholecystitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(2):191–3.
69. Martins-filho, e. D., batista, t. P., kreimer, f., martins, a. C. De a., iwanaga, t. C., & leão c. D s. Prevalence Of Incidental Gallbladder Cancer In A Tertiary-Care Hospital From Pernambuco, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(3):247–9.
70. Ishak, Geraldo, Ribeiro, Felipe Soares, Costa, Daniel Souza da, Bahia, Leandro Augusto Costa, Dias, Everton Mesquita, & Assumpção PP de. Gallbladder cancer: 10 years of experience at an Amazon reference hospital. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(2):100–4.
71. Apodaca-Rueda, Márcio, Cazzo, Everton, De-Carvalho, Rita Barbosa, & Chaim EA. Prevalence of gallbladder cancer In patients submitted to cholecystectomy: experience of the University Hospital, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – UNICAMP. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(3):252–6.
72. Brian D.HayesBMedSc, MB Frcp. Seek and ye shall find: the importance of careful macroscopic examination and thorough sampling in 2522 cholecystectomy specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(3):181–6.
73. Rodriguez; G. Paez; F. Martin JOR. Carcinoma de la Vesícula Biliar. Estudio Clinicopatológico. *Rev Col Cir*. 1991;6(2).
74. Ernesto garcía ayala e., rodríguez rangel d. A. i'rada ascencio n. E. Hallazgos Patológicos en Colecistectomias Realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valéncia de Bucaramanga entre 1999 y 2002. *Salud uis*. 2006;38:108–13.
75. Wrenn, S. M., Callas, P. W., & Abu-Jaish W. Histopathological examination of specimen following cholecystectomy: Are we accepting resect and discard? *Surg Endosc*. 2016;31(2):586–93.
76. Andia K, Marcelo, Gederlini G, Alessandra, & Ferreccio R C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Med Chil*. 2006;164(5):566–74.